

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 6º ANO  
PROFISSIONALIZANTE

ARTIGO TIPO “CASE REPORT”

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DE GRAU DE MESTRE

~

**Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e  
diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico  
de trombooses venosas e arteriais recorrentes**

~

Nome do aluno: **Inês Flor Marques da Cunha**

Número de Aluno: **0801001090**

~

ORIENTADOR

**Dr. António Joaquim dos Santos Pereira Sá Marinho**

~

PORTO 2012/2013

Trombocitopenia Induzida pela Heparina,  
abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito  
de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais  
recorrentes

2013

---

ÍNDICE

RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUÇÃO/ SUPORTE TEÓRICO.....	4
APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO.....	14
DISCUSSÃO.....	18
CONCLUSÃO.....	20
ANEXOS.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	29
AGRADECIMENTOS.....	33

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

## RESUMO

A Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH) é um efeito lateral pouco comum, cerca de 1 a 5% dos pacientes sujeitos a terapia com heparina durante mais de 4 dias apresentam TIH tipo II. Contudo, a TIH é uma complicação potencialmente fatal da terapia anticoagulante, podendo ser causada por diferentes tipos de heparina. A fisiopatologia da TIH tipo II não é clara, mas pensa-se que está associada a uma reacção autoimune em resposta à formação de complexos heparina-PF4, resultando em manifestações após 5 a 14 dias de administração do fármaco.

Um caso clínico fatal de TIH associada a trombooses venosas e arteriais, numa mulher de 61 anos, com factores de risco vascular: *Diabetes Mellitus* tipo 2, Dislipidemia mista, Obesidade e Hipertensão Arterial. Em 1995, a doente teve neoplasia maligna da mama direita, submetida a mastectomia radical, radioterapia e quimioterapia. Os autores relatam este caso raro e elaboram uma revisão teórica deste síndrome e dos seus diagnósticos diferenciais, terapêutica e evolução.

**PALAVRAS-CHAVE:** Trombocitopenia Induzida pela Heparina, Trombocitopenia, Heparina, Trombooses venosas e arteriais, Trombocitopenia Imune.

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

## ABSTRACT

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is not a common side effect. About 1 to 5% of patients under heparin therapy for more than 4 days show HIT type II. However, HIT is a potentially fatal complication of anticoagulant therapy. Different types of heparin induce this side effect. The pathophysiology of HIT type II is not clear. It's thought to be associated with an autoimmune reaction in response to heparin complex formation PF4, manifestations occur 5 to 14 days after drug administration.

A case report about HIT associated venous and arterials thrombosis of fatal outcome: 61 years old female with vascular risk factors: *Diabetes Mellitus* type 2, mixed dyslipidemia, obesity and hypertension. In 1995, she had breast cancer, underwent radical mastectomy, radiotherapy and chemotherapy. The authors report this case and elaborated a theoretic review of this syndrome and its differential diagnosis, therapy and prognosis.

**KEYWORDS:** Heparin-induced thrombocytopenia, Thrombocytopenia, Heparin, Venous and Arterials thrombosis, Thrombocytopenia Immune.

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

## SUPORTE TEÓRICO

### TROMBOCITOPENIA INDUZIDA PELA HEPARINA

#### CONCEITO

A heparina é muito utilizada na prática médica. É administrada na profilaxia trombótica aquando de inúmeras situações. (1) A Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH) manifesta-se após toma de Heparina Não-Fraccionada (HNF) e Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM). (2)

A TIH é uma das complicações iatrogénicas mais catastróficas. (2) Esta patologia é caracterizada como uma reacção adversa à heparina causando trombocitopenia e alto risco de trombooses venosas e arteriais. (3) (4) A TIH é diferente da trombocitopenia que se observa noutros fármacos, uma vez que a trombocitopenia não é grave e as contagens de plaquetas mais baixas raramente são inferiores a  $20 \times 10^9$  plaquetas/L. A TIH não está associada a hemorragias. (5)

#### CLASSIFICAÇÃO

A TIH pode classificar-se em dois tipos. O tipo I é conhecido como trombocitopenia não-imune. É o tipo mais frequente. (6) Caracteriza-se por ser assintomática e a trombocitopenia é transitória e ligeira ( $> 100 \times 10^9$  plaquetas/L), surgindo nos primeiros dois dias do início da terapêutica com heparina. A TIH tipo I não está associada a fenómenos trombóticos e resolve com a descontinuação da terapêutica. (7) (8) Pensa-se que o mecanismo fisiopatológico é um efeito directo da heparina sobre a activação plaquetária, o que resultará num aumento do sequestro de plaquetas pelo baço e, consequente, trombocitopenia. (9) A queda do número de plaquetas não apresenta significado clínico-laboratorial, uma vez que o número de plaquetas pode-se normalizar mesmo com a continuação da administração de heparina. (10)

A TIH tipo II é um processo imune-mediado. A trombocitopenia surge tipicamente entre o 5º e o 14º dia de exposição à heparina aquando da primeira exposição ao fármaco. Pensa-se que se pode manifestar dias ou semanas após a descontinuação da

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

administração de heparina. (2) A trombocitopenia pode sofrer redução superior ou igual a 50% em relação à contagem plaquetária pré-heparina e pode estar associada a graves e paradoxais complicações trombóticas e morte. (11)

## FISIOPATOLOGIA

O processo fisiopatológico ainda não está totalmente esclarecido. Mas pensa-se que após a infusão de heparina, ocorre um aumento da concentração de fator 4 plaquetário (PF4), proteína sintetizada no megacariócito e armazenada no grânulo  $\alpha$  da plaqueta, que é libertada pela plaqueta activa. O PF4 possui alta afinidade de ligação com a heparina e outros glicosaminoglicanos presentes na superfície da célula endotelial, originando o complexo imunogénico PF4/heparina. Ocorre a produção de anticorpos Ig G anti-complexo PF4/heparina. Estes tornam-se imunocomplexos capazes de se ligarem à superfície das plaquetas através da região Fab, no receptor Fc $\gamma$ RIIa. A activação das plaquetas permite a libertação de mais PF4 perpetuando este ciclo, promovendo a libertação de micropartículas plaquetárias pró-trombóticas e a activação dos monócitos e células endoteliais, resultando na coagulação. Resumindo, a Trombocitopenia Induzida pela Heparina é causada pela captação das plaquetas activas e plaquetas ligadas a anticorpos pelo Sistema Retículo Endotelial. (1)

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Segundo alguns estudos, a incidência de doentes com TIH tipo I é de 1 a 4% na população geral. (12) A incidência de TIH tipo II varia consoante o quadro clínico e o tipo de heparina utilizado. Cerca de 8% dos doentes submetidos a terapêutica de heparina vão desenvolver anticorpos associados à TIH. (1)

O risco de desenvolver esta TIH tipo II está relacionado a alguns factores: tipo de heparina administrada, forma de administração, duração da terapia, características do doente e exposição prévia à heparina. Há maior risco de desenvolver TIH quando: é usada HNF em detrimento de HBPM, o doente é submetido a procedimentos cirúrgicos *versus* procedimentos médicos, e sexo feminino *versus* sexo masculino. (8) Sendo que, as mulheres têm aproximadamente o dobro do risco de desenvolver TIH que os homens. A TIH é raramente desenvolvido em doentes com idade inferior a 40 anos e, cerca de 66% dos doentes com TIH tipo II têm idade superior a 60 anos. (13) (14)

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

Demonstrou-se que doentes de raça caucasiana têm significativamente 2 a 3 vezes menos risco de desenvolver TIH tipo II associado a trombooses que doentes não-caucasianos. (15)

## FORMA DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A TIH tipo I, como descrito anteriormente no tópico Classificação, é uma forma benigna e autolimitada. A TIH tipo II apresenta um quadro clínico mais grave, pelo que será mais abordado.

Na TIH tipo II, a trombocitopenia é moderada a severa. O início da trombocitopenia surge geralmente entre o 5º e o 14º dia de administração de heparina. A contagem plaquetária diminui gradualmente até atingir no máximo o valor de  $20 \times 10^9$  plaquetas/L. Em pacientes com valores de plaquetas elevados, a queda pode ser superior a 50% sem atingir valores abaixo dos normais. Os valores de plaquetas, geralmente, normalizam com a cessação da toma de heparina em 5 a 7 dias. (16) (5)

Existem três formas de apresentação clínica de TIH tipo II. O início típico ocorre em 65% dos casos. Caracteriza-se por se desenvolver nos primeiros 5 a 14 dias após a exposição em doentes naïves. (17)

Contudo, existem outros tipos de inícios de TIH tipo II: início rápido e atrasado. O início rápido ocorre em 30% dos casos. Surge em horas a dias em doentes com exposição prévia à heparina nos últimos 100 dias. Este fenómeno é atribuído à presença de anticorpos TIH em circulação sanguínea. (17) O início atrasado de TIH tipo II surge entre o 9º e 40º dia após a terapêutica de heparina tenha sido retirada. Uma explicação possível é: os anticorpos-TIH reagirem com plaquetas associadas a PF4 ligados a moléculas que não a heparina, nomeadamente glicosaminoglicanos. (18) (2)

Existe, ainda, a Pseudo-Trombocitopenia Induzida pela Heparina definida como uma condição clínica muito semelhante à TIH, e ausência de anticorpos-TIH usando dois métodos: o funcional e o antigénico. (19)

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

## QUANDO SUSPEITAR

A TIH tipo II deve ser suspeitada em qualquer doente medicado com HNF ou HBPM administrada de forma I.V., subcutânea ou em cateteres nas situações de: trombocitopenia isolada e inexplicada, trombooses venosas e/ou arteriais associadas, redução da contagem plaquetária superior ou igual a 50% em relação à contagem plaquetária pré-heparina, lesões necróticas de pele ou reacções sistémicas agudas. (2) (8)

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SEROLÓGICAS DE DIAGNÓSTICO DE TIH TIPO II

- (1) Valores normais de plaquetas antes do início da terapêutica com heparina
- (2) Trombocitopenia definida como a redução de 30 a 50% do valor base de plaquetas
- (3) Início da trombocitopenia tipicamente entre os 5º e 14º dias após o início da terapêutica com heparina
- (4) Evento trombótico agudo, de início 5 dias após exposição à heparina e até 30 dias após a cessação da terapêutica
- (5) Seropositividade para anticorpos TIH

O sistema de pontuação de probabilidade para TIH tipo II, designado “4 T’s: *Trombocytopenia, Thrombosis, Timing and other causes of Thrombocytopenia*” pode ajudar a direccionar a terapêutica até à confirmação do diagnóstico através dos critérios clínicos e serológicos. (20)

Os valores deste Pré-teste variam de 0 a 8 pontos. A pontuação de 0-3 pontos representa uma baixa probabilidade, de 4-5 pontos probabilidade intermédia e de 6-8 pontos alta probabilidade de ser TIH tipo II. (20) (2)



# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

<b>Categoria</b>	<b>2 Pontos</b>	<b>1 Ponto</b>	<b>0 Pontos</b>
<b>Trombocitopenia</b>	Redução plaq <sup>#</sup> $\geq 50\%$ , ou média de 20 a $100 \times 10^9$ plaquetas/L	Redução plaq <sup>#</sup> de 30-50% ou média de 10 a $19 \times 10^9$ plaquetas/L	Redução plaq <sup>#</sup> $\leq 30\%$ ou média de $10 \times 10^9$ plaquetas/L
<b>Tempo de redução da contagem plaquetária</b>	5º ao 10º dia ou $\leq 1$ dia se exposto à heparina nos últimos 100 dias	$> 10$ dias ou período não bem definido	$\leq 1$ dia (sem exposição recente à heparina)
<b>Trombose ou outra complicação</b>	Novo episódio trombótico, necrose de pele ou reacção sistémica aguda	Trombose progressiva, recorrente ou silenciosa, lesão eritematosa de pele	Nenhuma
<b>Outras causas de Trombocitopenia</b>	Sem evidência	Possível	Definida

Tabela 1. Pré-teste de Probabilidade de TIH tipo II dos “4 T’s” para pacientes com suspeita de TIH (plaq<sup>#</sup> - plaquetária)

## COMPLICAÇÕES

Ocorrem vários tipos de complicações na TIH tipo II, nomeadamente: trombooses, lesões de pele e reacções sistémicas agudas. (2)

As trombooses são manifestações comuns. A trombose venosa é 4 vezes mais frequente e, geralmente, é severa e extensa podendo ocorrer gangrenas venosas. Em pacientes com TIH tipo II e aterosclerose avançada, a trombose arterial no membro inferior é frequente, podendo desencadear amputação de membro. Trombooses microvasculares e coagulação intravascular disseminada também podem estar associadas. (2) (16)

As lesões de pele apresentam-se como placas eritematosas, nódulos ou necrose de pele em áreas subcutâneas no local onde foi injectada heparina ou em qualquer outro. (21) Geralmente 75% dos pacientes com lesões de pele não desenvolve trombocitopenia. O mecanismo associado é autoimune. (2)

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

As reacções sistémicas agudas podem ocorrer entre 5 a 30 minutos após a administração intravenosa em bólus de heparina. As manifestações são: febre, taquicardia, rubor, cefaleia, toracalgia e dispneia. Pode ocorrer uma paragem cardiorrespiratória e, raramente, morte. (2) (16)

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

A TIH tem alguns diagnósticos diferenciais, nomeadamente: coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia induzida por fármacos, síndrome hemolítica urémica, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia pós-transfusional, lúpus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica imune, doença de Behçet, síndrome antifosfolipídico e hipercoagulabilidade paraneoplásica. (22) (23)

A coagulação intravascular disseminada é um processo sistémico causador de trombooses e hemorragias sistémicas. (24) A trombocitopenia induzida por fármacos pode manifestar-se em trombocitopenia, outras citopenias e envolvimento sistémico. (25) A Síndrome Hemolítica Urémica (SHU) e a Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) caracterizam-se pela presença de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e fenómenos trombóticos. Na SHU, os microtrombos confinam-se inicialmente ao rim, originando um quadro de insuficiência renal. Na PPT, os trombos têm envolvimento sistémico, preferencialmente o sistema nervoso central. (26) A trombocitopenia pós-transfusional é uma síndrome rara, caracterizada por trombocitopenia severa e hemorragia mucocutânea após 5 a 10 dias de transfusão sanguínea. Ocorre principalmente em mulheres idosas. (23) O lúpus eritematoso sistémico é uma patologia inflamatória crónica sistémica, podendo manifestar-se por trombocitopenia, geralmente moderada. (27) A púrpura trombocitopénica imune é uma síndrome clínica que se manifesta por trombocitopenia, hemorragias, hematomas e petéquias. (28) A doença de Behçet caracteriza-se por: aftas recorrentes, lesões da pele, genitais e oculares, manifestações neurológicas, gastrointestinais e vasculares, nomeadamente trombooses arteriais e venosas. (29) O síndrome antifosfolipídico é caracterizado por fenómenos recorrentes de trombose venosa e arterial, abortos de repetição e trombocitopenia, associados à presença de anticorpos antifosfolipídicos. (30) A hipercoagulabilidade paraneoplásica pode manifestar-se pelos seguintes quadros clínicos: tromboflebite superficial migratória (síndrome de Trousseau), trombose venosa profunda, embolia

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

pulmonar, trombose arterial, endocardite trombótica não bacteriana, embolia arterial, hemorragia e microangiopatia trombótica. Os adenocarcinomas do pâncreas, ovário, pulmão, tubo digestivo, o melanoma e as neoplasias hematológicas são comumente responsáveis por fenómenos de hipercoagulabilidade. (31)

## EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

A TIH tipo II é considerada uma síndrome clínico-patológica, requerendo achados clínicos e laboratoriais para confirmar o diagnóstico. Há dois tipos de testes laboratoriais: testes funcionais e imunológicos. Os testes funcionais detectam os anticorpos TIH que induzem a activação plaquetária dependente da heparina. Enquanto os testes imunológicos detectam anticorpos TIH contra PF4/heparina, independentemente da capacidade de activar plaquetas. (2)

Existem vários testes funcionais, sendo os principais: *Serotonin release assay* (SRA), *Heparin-induced platelet aggregation assay* (HIPA) e *Platelet aggregation test* (PAT). O teste SRA é considerado *gold standard* dos testes funcionais. Apresentam especificidade e sensibilidade superior a 90%. Contudo, exige uso de material radioactivo e profissionais executantes, razão pela qual não está disponível em todos os hospitais. (20)

Os testes imunológicos podem ser: *Solid-phase anti-PF4/heparina enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), *PF4-polyvinylsulfonate antigen ELISA*, *Fluid-phase anti-PF4/heparina enzyme immunoassay* (EIA) e *Particle gel immunoassay*. Todos apresentam especificidade de 50 a 89% e sensibilidade superior a 95%. (20)

Os anticorpos TIH estão temporariamente no organismo, podendo desaparecer após 100 dias do início dos sinais da patologia. (32)

## TRATAMENTO

Aquando de suspeita de TIH tipo II, deve-se imediatamente suspender a administração de heparina e substituí-la de imediato por um anticoagulante alternativo, uma vez que o risco de eventos trombóticos é de cerca de 53% nos 30 dias seguintes. Há vários fármacos em uso: *danaparoid*, *argatroban*, lepirudina, bivalirudina e *fondaparinux*. Se trombocitopenia isolada deve-se usar um fármaco já referido por um

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

período de pelo menos 1 mês. (20) Numa situação de TIH tipo II com eventos trombóticos, a anticoagulação alternativa deve ocorrer em pelo menos durante 3 a 6 meses para prevenir novas trombooses. (1) (20)

*Danaparoid* e *fondaparinux* são Inibidores do fator X. *Danaparoid* tem actividade anti-FXa e anti-FIIa. É eficiente em prevenir novas, progressivas e recorrentes complicações trombóticas. (32) A semi-vida é de 25h e tem excreção renal. Tem reacção cruzada com heparina *in vitro*, contudo *in vivo* raramente ocorre. Caso aconteça, deve-se cessar a terapêutica e substituir por outro anticoagulante. Motivo pelo qual não é tratamento de 1ª linha. (2) (33)

*Fondaparinux* é um potente inibidor indireto do fator Xa. Não têm reacção cruzada com anticorpos TIH, pode ser uma alternativa aos inibidores diretos da trombina. A farmacocinética depende da função renal. (32)

São inibidores diretos da trombina *argatroban*, lepirudina, desirudina e bivalirudina. *Argatroban* é um inibidor reversível da trombina, e aumenta o aPPT e INR, consoante a dose administrada. A aPPT deve ser medida 2h após o início da terapêutica. Quando o INR>4 deve ser suspenso. A metabolização é hepática, pelo que a dose terapêutica deve ser ajustada aquando de insuficiência hepática. (2)

Lepirudina inibe irreversivelmente a trombina. (32) (16) Tem metabolização renal, requerendo ajuste de dose em insuficientes renais. Não está associada ao aumento do risco de trombooses, contudo já foi relatada anafilaxia e morte na reexposição ao fármaco. (2) O *argatroban* pode ser utilizado em doentes com insuficiência renal e a lepirudina em pacientes com disfunção hepática. (2)

Bivalirudina é um inibidor reversível da trombina, metabolizada no fígado e rins. Não altera os valores do INR. (2)

Há novos fármacos usados na profilaxia de trombooses. O *rivaroxaban* e *apixaban* são inibidores diretos do factor X, enquanto o *dabigatran* é inibidor direto da trombina. Podem ser fármacos alternativos orais após os valores de plaquetas normalizarem. (32)

Como terapêutica adjuvante dos eventos trombóticos, a terapia trombolítica é usada em situações de trombose venosa profunda severa, gangrena nos membros e

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

tromboembolismo pulmonar de alta mortalidade. Em alguns casos, a embolectomia ou o filtro na veia cava inferior pode ser necessário. (34)

## OPÇÕES NÃO-RECOMENDADAS

Os antagonistas da vitamina K devem ser evitados em situações agudas de TIH tipo II. A varfarina pode provocar gangrena venosa e necrose de pele. (35) Recomendações recentes demonstram que os antagonistas da vitamina K não devem ser usados em monoterapia até os valores de plaquetas normalizarem ( $\sim 150 \times 10^9$  plaquetas/L). O uso simultâneo de outro anticoagulante deve ocorrer em pelo menos 5 dias, começando com baixas doses e, não descontinuando até apresentar INR terapêutico em 2 dias consecutivos. (36)

As transfusões plaquetárias devem ser evitadas, porque as complicações hemorrágicas são raras e eventos trombóticos já foram relatados após transfusões plaquetárias. Pode-se considerar essa possibilidade apenas em doentes com complicações hemorrágicas. (2) (32)

## REEXPOSIÇÃO À HEPARINA

A reexposição à heparina está associada a elevado risco de trombocitopenia e trombose. Apesar dos anticorpos TIH desaparecerem após 100 dias da última administração de heparina, esta deve ser evitada. (2)

## PROGNÓSTICO

A TIH I é uma patologia benigna e autolimitada, pelo que o prognóstico é favorável.

Quanto à TIH tipo II, é uma doença pró-trombótica que afecta pacientes submetidos à terapia com heparina. O risco de desenvolver novos eventos trombóticos após descontinuação da terapêutica com heparina é de 20 a 50%. (37) A taxa de mortalidade, após descontinuação da heparina e sem terapia anticoagulante substituta, é cerca de 23%. A taxa de amputação é de 4 a 8%. (38) (37)

Segundo alguns estudos, a taxa de mortalidade em pacientes que tomaram *argatroban* e com fenómenos trombóticos prévios é de 18 a 23%. Enquanto pacientes na

## Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

---

2013

mesma situação clínica mas tomando lepirudina, a taxa de mortalidade é de 9,7%, risco de amputação 6,2% e risco de novos eventos trombóticos de 9,7%. (37)

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

## APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

A autora descreve um caso que se apresentou na enfermaria do Serviço de Medicina do Centro Hospitalar do Porto (CHP) em 2012. Uma paciente de 61 anos recorreu ao Serviço de Urgência (SU) a 13 de Julho por síncope. A doente tinha factores de risco vascular: *Diabetes Mellitus* tipo 2, dislipidemia mista, obesidade (IMC 31 Kg/m<sup>2</sup>) e hipertensão arterial. Em 1995, foi diagnosticada uma neoplasia maligna da mama direita, e foi submetida a mastectomia radical, radioterapia e quimioterapia. Apresentava linfedema crónico e paresia do membro superior direito.

Na semana anterior à entrada no SU, iniciou um quadro de dispneia progressiva, edema e dor no membro inferior esquerdo. Em Maio, a doente recorreu a Cirurgia Vascular por tromboflebite superficial do mesmo membro, sendo medicada por 12 dias com heparina de baixo peso molecular. No internamento de 13 a 17 de Julho, foi-lhe diagnosticada uma trombose venosa profunda no membro inferior esquerdo e tromboembolismo pulmonar de alto risco de mortalidade. Efectuou-se o tratamento de trombólise com alteplase seguida de Heparina Não-Fracccionada (HNF) e, posteriormente, teve alta em fase de sobreposição de Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) e acenocumarol até obter INR terapêutico. Doseou-se os anticorpos antifosfolipídicos: IgG anti-cardiolipina, IgM anti-cardiolipina, IgG anti-beta2 glicoproteína I e IgM anti-beta2 glicoproteína I que estavam todos negativos. Não foi pesquisado anticoagulante lúpico.

Foi internada no dia 2 a 6 de Agosto de 2012 no Serviço de Cirurgia Vascular por aumento da extensão da trombose venosa profunda para regiões íleo-femoro-poplíteas. À admissão o valor de INR era supra-terapêutico. Apesar disso, foi novamente instituída HNF e, posteriormente, associado anticoagulantes orais com Acenocumarol. Foi acompanhada na consulta externa de Hematologia Clínica, monitorizando regularmente os valores de INR, que estiveram em níveis terapêuticos durante o mês de Agosto.

A 9 de Setembro foi reinternada no Serviço de Medicina do CHP, por tromboembolismo venoso progressivo, com trombose extensa atingindo o segmento infrarrenal da veia cava inferior, vasos ilíacos e toda a extensão dos membros inferiores de forma bilateral, simétrica e necrose do 3º, 4º e 5º dedo do pé esquerdo e 4º e 5º dedo do pé direito (ilustração 1) com sinais inflamatórios exuberantes até ao terço médio da



# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

perna direita (ilustração 2). Foi necessária amputação dos dedos dos pés necrosados e instituição de HNF.



Ilustração 1 - Necrose do 4º dedo e 5ºdedo amputado do pé direito.



Ilustração 2 – Equimose com área necrótica na perna direita

À admissão apresentava novamente níveis de hipocoagulação terapêuticos, anemia hiperproliferativa normocrômico e normocítica de 9,3 d/dl e contagem plaquetária de  $227 \times 10^9$  plaquetas/L. Ao 10º dia de internamento suspendeu-se HFN devido à trombocitopenia de  $21 \times 10^9$  plaquetas/L. Nesta fase de catástrofe trombótica colocou-se como hipótese trombocitopenia induzida por heparina ou síndrome antifosfolipídico. Iniciou-se corticoterapia em bólus de metilprednisolona 1g em 3 dias consecutivos e plasmaferase e substituiu-se HNF por lepirudina. A presença de anticorpos anti-fator 4 plaquetário confirmou o diagnóstico pelo que se suspendeu a plasmaferase e manteve-se



# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

perfusão contínua de inibidor direto da trombina I.V. (lepirudina foi substituída por bivalirudina por descontinuação no mercado). Do restante estudo imunológico salienta-se a negatividade para anticorpos anti-cardiolipina, anti-beta2 glicoproteína I, anticoagulante lúpico e anticorpos antinucleares. Foi também realizado TC Toracoabdomiopélvico, ecocardiograma trans-esofágico e PET-SCAN que não sugeriram síndrome paraneoplásico concomitante e/ou endocardite marântica. Apesar dessas medidas anticoagulantes houve progressão da doença com trombooses venosas cerebrais, síndrome da veia cava superior e múltiplos Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC). Dada a continuidade dos fenômenos trombóticos mesmo com a administração do inibidor direto da trombina, colocou-se a hipótese de vasculite sistêmica concomitante ou síndrome paraneoplásico. Realizou-se, por isso, imunossupressão com prednisolona 1mg/Kg e ainda ciclofosfamida I.V. ( $0,7\text{g/m}^2$ ) As múltiplas trombooses levaram à morte no dia 8 de Novembro de 2012.

Na autópsia anatomopatológica foram encontrados alguns achados ilustrados nas fotografias abaixo:



Ilustração 3 - Área de enfarte esplênico não recente



Ilustração 4 - Enfarte cortical do rim

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombozes venosas e arteriais recorrentes

2013

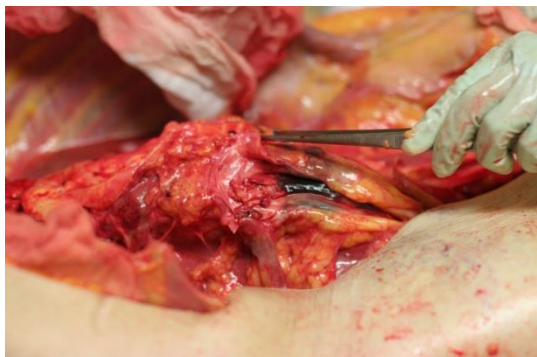


Ilustração 5 - Trombo da Veia Cava Inferior

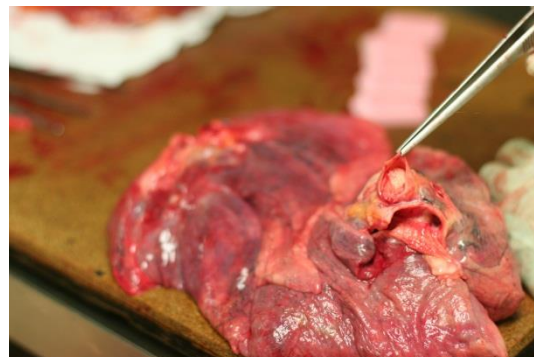


Ilustração 6 - Trombo organizado na Artéria  
Pulmonar Direita

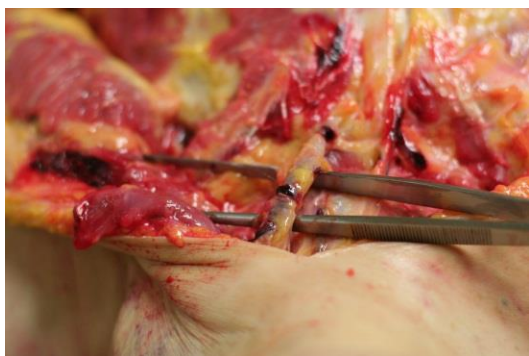


Ilustração 7 - Veia Jugular Externa trombosada

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

## DISCUSSÃO

Este caso clínico foi escolhido devido às várias particularidades que apresenta. A doente foi admitida por Tromboembolismo Pulmonar (TEP) com alto risco de mortalidade com ecodoppler demonstrando trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo. O tratamento efectuado consistiu em trombólise com alteplase, HNF e acenocumarol. A trombólise está indicada em situações de TEP de alto risco de mortalidade, e deve ser instituída antes da anticoagulação. (39) Pensou-se na síndrome antifosfolípídica como etiologia subjacente a este quadro, pediu-se anticorpos específicos que estavam negativos. Teve alta sob anticoagulação oral com acenocumarol.

No segundo internamento, houve progressão da trombose venosa profunda concomitante com anticoagulação adequada e número normal de plaquetas. O valor de INR era supra-terapêutico. A hipótese de trombocitopenia induzida pela heparina tipo II já deveria ser considerada mesmo com plaquetas normais. A utente realizou novamente HNF e teve alta com acenocumarol.

No terceiro internamento, há aumento da extensão da trombose venosa inicial e necrose da pele e dedos dos pés. Estudos recentes revelam que a necrose de pele pode ocorrer num local distante da injeção de heparina, como se verifica neste caso. Sabe-se que a necrose de pele resulta duma reacção de hipersensibilidade tardia exacerbada pelos factores de risco comuns à paciente: obesidade e sexo feminino. (21) (40)

Reconheceu-se a patologia de TIH tipo II, a terapêutica foi adequada e dada a progressão de eventos trombóticos colocou-se a hipótese de outras patologias associadas, nomeadamente: síndrome antifosfolípídica ou vasculite sistémica, nomeadamente a doença de Behçet pela concomitância de trombooses venosas e arteriais. Razão pela qual se faz imunossupressão com ciclofosfamida. Aparentemente exclui-se o síndrome paraneoplásico pela ausência de achados clínicos e imagiológicos na PET-SCAN. Sabe-se, porém, que o estado oncológico é factor de risco de trombooses e devido à idade da paciente poderia haver neoplasia concomitante.

A progressão e o falecimento da doente, apesar de todas as intervenções, devem relembrar que a suspeição e rapidez no diagnóstico são fulcrais no prognóstico dos doentes com TIH tipo II. Sabendo que, a taxa de mortalidade destes doentes com

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

terapêutica adequada de lepirudina é de no mínimo 9,7% e sem terapêutica de substituição poderá atingir os 23%. (37)

Em Portugal, não há recomendações de tratamento ou critérios de diagnóstico para TIH tipo II. Alguns estudos sugerem que o *argatroban* e lepirudina são indicados nos casos de TIH tipo II com trombooses, porque reduzem o risco de novo AVC e não aumentam o risco de hemorragia intracraniana. O *fondaparinux* também é eficaz, contudo há menos estudos a comprová-lo. (41)

Na literatura científica, já foram relatados casos clínicos semelhantes ao apresentado. O case report "*Multiple Ischemic strokes secondary to heparin-induced thrombocytopenia*", apresenta um caso duma doente de 57 anos, com trombocitopenia ligeira e múltiplas trombooses com sintomas neurológicos. Foi tratada com *argatroban* e varfarina, conseguindo reverter o quadro clínico. (42)

Numa instituição com 50 casos/ano de TIH, os encargos financeiros inerentes são no valor de 783200 euros. (43) Concluindo, o acompanhamento médico traz vantagens a todos os níveis, incluindo económico.

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

## CONCLUSÃO

A heparina é um fármaco amplamente utilizado e, muitas vezes sem uma vigilância adequada. A trombocitopenia induzida pela heparina tipo II é um efeito lateral que pode ser severo, e até mortal. Urge o reconhecimento da doença pela classe médica. Uma vez que a suspeição de TIH pode melhorar o prognóstico dos doentes.

A prevenção de TIH é fundamental. Existem várias formas de o fazer: evitar desnecessariamente o uso de heparina; ter atenção a doentes com história prévia de sensibilização à heparina; administrar heparina em menos de 5 dias, se possível; usar inicialmente varfarina em terapêuticas de longa duração; preferir HBPM a HNF; ter atenção à utilização de heparina nos acessos arteriais e monitorizar regularmente a contagem de plaquetas.

Com o estudo deste caso clínico deve-se realçar que o acompanhamento dos doentes traz vantagens prognósticas. Na prática médica, os doentes estão cada vez mais sobrecarregados de fármacos, tornando o conhecimento das particularidades da iatrogenia essencial.

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

## ANEXOS

Anexo 1 – Artigo enviado para a Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.

### IDENTIFICAÇÃO

Artigo nº : 2013038

Tipo de Artigo : Casos Clínicos

Inês Cunha\*, Betânia Ferreira MD\*\*, Nuno Sá MD\*\*, Teresa Sequeira\*\* António Marinho\*\*\*, MD

\* Estudante Mestrado Integrado em Medicina -6º ANO. ICBAS-UP. \*\* Interno Serviço de Medicina Interna – Centro Hospitalar do Porto. \*\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna – Serviço de Medicina Interna – Centro Hospitalar do Porto. Funding: no conflicting interest

### Português

#### TÍTULO: TROMBOCITOPENIA INDUZIDA PELA HEPARINA, ABORDAGEM E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO DE TROMBOSES VENOSAS E ARTERIAIS RECORRENTES

#### Resumo:

A Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH) é um efeito lateral pouco comum. Ocorre em cerca de 1 a 5% dos pacientes sujeitos a terapia com heparina durante mais de 4 dias. Contudo, a TIH é uma complicação potencialmente fatal, podendo ser causada por diferentes tipos de heparina. A fisiopatologia da TIH tipo II não é clara, mas pensa-se estar associada a uma reacção autoimune em resposta à formação de complexos heparina-PF4, resultando em manifestações após 5 a 14 dias de administração do fármaco. Os autores apresentam um caso clínico fatal de Trombocitopenia Induzida pela Heparina associada a trombooses venosas e arteriais, numa mulher de 61 anos, com factores de risco vascular: Diabetes Mellitus tipo 2, Dislipidemia mista, Obesidade e Hipertensão Arterial. Em 1995, a doente teve neoplasia maligna da mama direita, submetida a mastectomia radical, radioterapia e quimioterapia. Os autores relatam este caso raro e elaboram uma discussão do caso enumerando os diagnósticos diferenciais, terapêutica e evolução.

#### Palavras-chave:

Trombocitopenia Induzida pela Heparina, Trombocitopenia, Heparina, Trombooses venosas e arteriais, Trombocitopenia Imune.

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

Inglês

**TITLE: HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA, APPROACH AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS REGARDING A CLINICAL CASE OF RECURRENT VENOUS AND ARTERIAL THROMBOSIS**

## **Abstract:**

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is not a common side effect. About 1 to 5% of patients under heparin therapy for more than 4 days show HIT. However, HIT is a potentially fatal complication. Different types of heparin induce this side effect. The pathophysiology of HIT type II is not clear. It's thought to be associated with an autoimmune reaction in response to heparin complex formation PF4, manifestations occur 5 to 14 days after drug administration. The authors present a case report about Heparin-induced Thrombocytopenia associated venous and arterials thrombosis of fatal outcome: 61 years old female with vascular risk factors: Diabetes Mellitus type 2, mixed Dyslipidemia, Obesity and Hypertension. In 1995, she had breast cancer, underwent radical mastectomy, radiotherapy and chemotherapy. The authors report this case and elaborated a discussion and its differential diagnosis, therapy and prognosis.

## **Keywords:**

Heparin-induced thrombocytopenia, Thrombocytopenia, Heparin, Venous and Arterials thrombosis, Thrombocytopenia Immune.

ARTIGO

## **APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO**

Os autores descrevem um caso que se apresentou na Enfermaria do Serviço de Medicina do Centro Hospitalar do Porto (CHP) em 2012. Uma paciente de 61 anos recorreu ao Serviço de Urgência (SU) a 13 de Julho por síncope. A doente tinha factores de risco vascular: *Diabetes Mellitus* tipo 2, Dislipidemia mista, Obesidade (IMC 31 Kg/m<sup>2</sup>) e Hipertensão Arterial. Em 1995, foi diagnosticada uma neoplasia maligna da mama direita, e foi submetida a mastectomia radical, Radioterapia e Quimioterapia. Apresentava linfedema crónico e paresia do membro superior direito.

Na semana anterior à entrada no SU, iniciou um quadro de dispneia progressiva, edema e dor no membro inferior esquerdo. Em Maio, a doente recorreu a Cirurgia Vascular por tromboflebite superficial do mesmo membro, sendo medicada por 12 dias com Heparina de Baixo Peso Molecular. No internamento de 13 a 17 de Julho, foi-lhe diagnosticada uma trombose venosa profunda no membro inferior esquerdo e Tromboembolismo Pulmonar de alto risco de mortalidade. Efectuou-se o tratamento de trombólise com Alteplase seguida de Heparina Não-Fracccionada (HNF) e, posteriormente, teve alta em fase de



# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

sobreposição de Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) e Acenocumarol até obter INR terapêutico. Doseou-se os anticorpos antifosfolipídicos: IgG anti-Cardiolipina, IgM anti-Cardiolipina, IgG anti-beta2 Glicoproteína I e IgM anti-beta2 Glicoproteína I que estavam todos negativos. Não foi pesquisado anticoagulante lúpico.

Foi internada no dia 2 a 6 de Agosto de 2012 no Serviço de Cirurgia Vascular por aumento da extensão da trombose venosa profunda para regiões íleo-femoro-poplíteas. À admissão o valor de INR era supra-terapêutico. Apesar disso, foi novamente instituída HNF e, posteriormente, associado anticoagulantes orais com Acenocumarol. Foi acompanhada na Consulta Externa de Hematologia Clínica, monitorizando regularmente os valores de INR, que estiveram em níveis terapêuticos durante o mês de Agosto.

A 9 de Setembro foi reinternada no Serviço de Medicina do CHP, por tromboembolismo venoso progressivo, com trombose extensa atingindo o segmento infrarrenal da veia cava inferior, vasos ilíacos e toda a extensão dos membros inferiores de forma bilateral, simétrica e necrose do 3º, 4º e 5º dedo do pé esquerdo e 4º e 5º dedo do pé direito (Fotografia I) com sinais inflamatórios exuberantes até ao terço médio da perna direita (Fotografia II). Foi necessária amputação dos dedos dos pés necrosados e instituição de HNF.

À admissão apresentava novamente níveis de hipocoagulação terapêuticos, anemia hiperproliferativa normocrômico e normocítica de 9,3 d/dl e contagem plaquetária de  $227 \times 10^9/L$ . Ao 10º dia de internamento suspendeu-se HFN devido à trombocitopenia de  $21 \times 10^9$  plaquetas/L. Nesta fase de catástrofe trombótica colocou-se como hipótese Trombocitopenia Induzida por Heparina ou Síndrome Anti-Fosfolipídico. Iniciou-se corticoterapia em bólus de metilprednisolona 1g em 3 dias consecutivos e plasmaferase e substituiu-se HFN por Lepirudina. A presença de anticorpos anti-fator 4 Plaquetário confirmou o diagnóstico pelo que se suspendeu a plasmaferase e manteve-se perfusão contínua de inibidor directo da trombina I.V. (Lepirudina foi substituída por Bivalirudina por descontinuação no mercado). Do restante estudo imunológico salienta-se a negatividade para anticorpos anti-Cardiolipina, anti- Beta2 Glicoproteína I, anticoagulante Lúpico e anticorpos antinucleares. Foi também realizado TC Toracoabdomiopélvico, Ecocardiograma Trans-esofágico e PET-SCAN que não sugeriram síndrome paraneoplásico concomitante e/ou endocardite marântica. Apesar dessas medidas anticoagulantes houve progressão da doença com trombooses venosas cerebrais, síndrome da veia cava superior e múltiplos Acidentes Vasculares Cerebrais arteriais. Dada a continuidade dos fenómenos trombóticos mesmo com a administração do inibidor directo da trombina, colocou-se a hipótese de vasculite sistémica concomitante ou síndrome paraneoplásico. Realizou-se, por isso, imunossupressão com Prednisolona 1mg/Kg e ainda Ciclofosfamida I.V. ( $0,7g/m^2$ ) As múltiplas trombooses levaram à morte no dia 8 de Novembro de 2012.



# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

Na Autópsia Anatomopatológica foram encontrados alguns achados ilustrados nas fotografias abaixo (Fotografias III, IV, V, VI).

## DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

A doente foi admitida por Tromboembolismo Pulmonar (TEP) com alto risco de mortalidade com Ecodoppler demonstrando Trombose Venosa Profunda do membro inferior esquerdo. O tratamento efectuado consistiu em trombólise com Alteplase, HNF e Acenocumarol. A trombólise está indicada em situações de TEP de alto risco de mortalidade, e deve ser instituída antes da anticoagulação. (1) Pensou-se no síndrome antifosfolípídico como etiologia subjacente a este quadro, pediu-se anticorpos específicos que estavam negativos. Teve alta sob anticoagulação oral com Acenocumarol.

No segundo internamento, houve progressão da Trombose Venosa Profunda concomitante com anticoagulação adequada e número normal de plaquetas. O valor de INR era supra-terapêutico. A hipótese de Trombocitopenia Induzida pela Heparina tipo II já deveria ser considerada mesmo com plaquetas normais. A utente realizou novamente HNF e teve alta com Acenocumarol.

No terceiro internamento, há aumento da extensão da trombose venosa inicial e necrose pele e dedos dos pés. Estudos recentes revelam que a necrose de pele pode ocorrer num local distante da injeção de heparina, como se verifica neste caso. Sabe-se que a necrose de pele resulta duma reacção de hipersensibilidade tardia exacerbada pelos factores de risco comuns à paciente: obesidade e sexo feminino. (2) (3)

Reconheceu-se a patologia de TIH tipo II, a terapêutica foi adequada e dada a progressão de eventos trombóticos colocou-se a hipótese de outras patologias associadas, nomeadamente: síndrome antifosfolípídico ou vasculite sistémica, nomeadamente a doença de Behçet pela concomitância de trombooses venosas e arteriais. Razão pela qual se faz imunossupressão com Ciclofosfamida. Aparentemente exclui-se o síndrome paraneoplásico pela ausência de achados clínicos e imagiológicos na PET-SCAN. Sabe-se, porém, que o estado oncológico é factor de risco de trombooses e devido à idade da paciente poderia haver neoplasia concomitante.

Em Portugal, não há recomendações de tratamento ou critérios de diagnóstico para TIH tipo II. Alguns estudos sugerem que o Argatroban e Lepirudina são indicados nos casos de TIH tipo II com trombooses, porque reduzem o risco de novo AVC e não aumentam o risco de hemorragia intracraniana. O Fondaparinux também é eficaz, contudo há menos estudos a comprová-lo. (4)

Na literatura científica, já foram relatados casos clínicos semelhantes ao apresentado. O case report “Multiple Ischemic strokes secondary to heparin-induced thrombocytopenia”,

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombozes venosas e arteriais recorrentes

2013

apresenta um caso duma doente de 57 anos, com trombocitopenia ligeira e múltiplas trombozes com sintomas neurológicos. Foi tratada com Argatroban e Varfarina, conseguindo reverter o quadro clínico. (5)

A taxa de mortalidade destes doentes com terapêutica adequada de Lepirudina é de no mínimo 9,7% e sem terapêutica de substituição poderá atingir os 23%. (4) O falecimento da doente apesar de todas a intervenções demonstra que a suspeição e rapidez no diagnóstico são fulcrais no prognóstico dos doentes com TIH tipo II.

Numa instituição com 50 casos/ano de TIH, os encargos financeiros inerentes são no valor de 783.200 euros. (6) Concluindo, o acompanhamento médico traz vantagens a todos os níveis, incluindo económico.

Figura I - Necrose do 4º dedo e 5º dedo amputado do pé direito



Figura II - Equimose com área necrótica na perna direita



# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

Figura III - Área de enfarte esplênico não recente

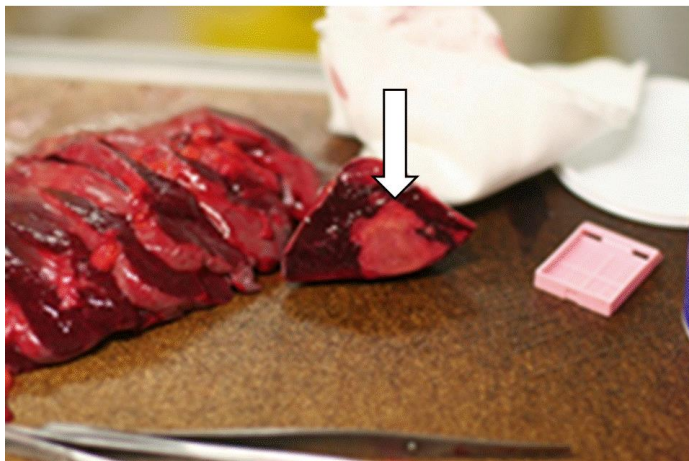
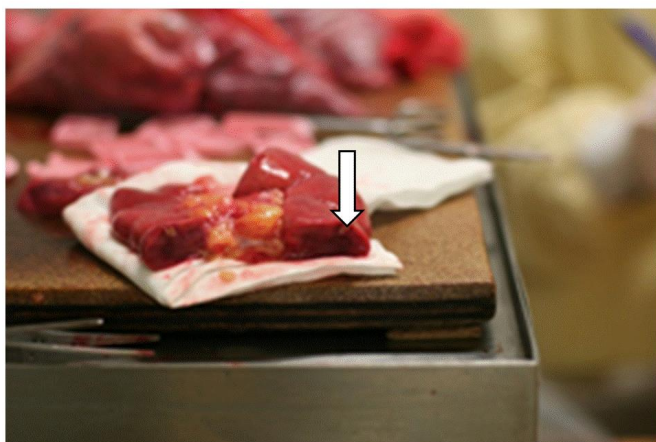


Figura IV - Enfarte cortical do rim



# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

Figura V - Trombo da Veia Cava Inferior

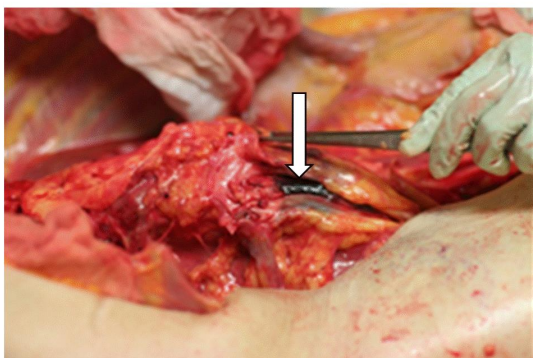
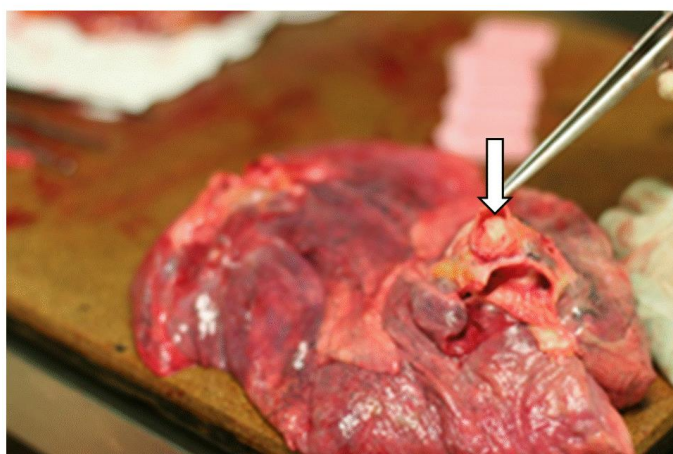


Figura VI - Trombo organizado na Artéria Pulmonar Direita



## BIBLIOGRAFIA

- Reis A., Rocha N.** Normas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso no doente médico. 2010, 17, 37-58.
- Handschin A., Trentz O., Kock H.** Low molecular weight heparin-induced skin necrosis- a systematic review. *Langenbecks Archives of Surgery*. 2005, 390, 249-254.
- L., Nainggolan.** Skin lesions from heparin more common than thought. *Medcape*. 2009.
- LaMonte, M., Brown P.** Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy. *Critical Care Medicine*. 2004, 32, 976-980.
- Hursseini N., Morgenlande J.** Multiple ischemic strokes secondary to heparin-induced thrombocytopenia. *Pearls and Oy-sters*. 2011, e48-e50.
- Smythe M., Koerber J., Fitzgerald M., Mattson J.** The Financial Impact of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2008, 134, 568-573.

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

Anexo 2 - O artigo em anexo1 foi aceite pela Revista da Sociedade de Medicina Interna.  
Em estado “Aceite para Revisão”.

Inês Flor Marques da Cunha (autor)  
mudar password | terminar sessão

# Medicina Interna

REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA



ARTIGOSINSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTONORMAS DE PUBLICAÇÃO

LISTAGEM DE ARTIGOS EM PROCESSO DE REVISÃO

CRIPAR NOVO ARTIGO

Código	Tipo	Título	Estado	
38/13	Casos Clínicos	TITULO: TROMBOCITOPENIA INDUZIDA PELA HEPARINA, ABORDAGEM E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO DE TROMBOSES VENOSAS E ARTERIAIS RECORRENTES	Aceite para Revisão	Consultar o Artigo

CRIPAR NOVO ARTIGO

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

## BIBLIOGRAFIA

1. **Franchini, Massimo**, 2005, Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thrombosis Journal*. Vol. 3, pp. 1-5.
2. **Bartholomew R. Jonh, Begelman M. Susan et al**, 2005, Heparin-induced thrombocytopenia: Principles for early recognition and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Vol. 72, pp. S31-S36.
3. **Warkentin E. Theodore, MD**, 2004, Heparin-induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Management. *Circulation*. Vol. 110, pp. e454-e458.
4. **Linkins LA, Dans AL, Moores et al**, 2012, Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis. *Chest*. Vol. 141, p. e495S.
5. **A., Konkle Barbara**, 2010, Distúrbios das plaquetas e da parede vascular. *Harrison Medicina Interna*. pp. 965-973.
6. **R., Barcelona**, 2001, Type II heparin-induced thrombocytopenia: new treatment options. *Cleveland Clinic Center for Continuing Education Pharmacotherapy*. Vol. IV, p. V.
7. **Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al**, 2008, Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. Vol. 133, p. S6.
8. **Ronny A. Cohen, Mariely Castellano, Christine A.Garcia**, 2011, Heparin Induced Thrombocytopenia: Case Presentation and Review. *J Clin Med Res*. Vol. 4, pp. 68-72.
9. **A., Greinacher**, 1995, Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Semin Thromb Hemost*. Vol. 21, pp. 106-116.
10. **H., Chon B**, 1995, Heparin induced thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. Vol. 89, pp. 431-439.
11. **Warkentin T.E., Greinacher A**, 2001, Heparin-induced thrombocytopenia. *New York: Marcel Dekker*.



# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

12. **Gallus A. S., Goodall K. T., Beswick W., Chesterman C.N**, 1980, Heparin-associated thrombocytopenia: a case report and prospective study. *Aust NZ J Med*. Vol. 10, pp. 25-31.
13. **Stein P. D., Hull R.D., Matta F et al**, 2009, Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. Vol. 122, p. 919.
14. **Greinacher A., Farner et al**, 2005, Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors of thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. Vol. 94, pp. 132-135.
15. **Lewis B.E., Wallis D.E. et al**, 2006, Effects of argatroban therapy, demographic variables, and plaquet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. Vol. 129, pp. 1407-1416.
16. **H., Chong B**, 2003, Heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Vol. 1, pp. 1471-1478.
17. **Warkentin T. E., Kelton J. G**, 2001, Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. Vol. 344, pp. 1286-1292.
18. **Warkentin T.E., Makris M. et al**, 2008, A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. Vol. 121, pp. 632-636.
19. **Perunic J., Antonijovic N et al**, 2008, Clinical challenge: heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT II) or pseudo-HIT in a patient with antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Vol. 26, pp. 142-146.
20. **Cuker Adam, Crowther Mark et al**, 2009, Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *American Society of Hematology*.
21. **Handschin A., Trentz O., Kock H. et al**, 2005, Low molecular weight heparin-induced skin necrosis- a systematic review. *Langenbecks Archives of Surgery*. Vol. 390, pp. 249-254.

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

22. **Sancar, Eke**, 2012, Heparin-induced thrombocytopenia differential diagnoses. *Medscape*.
23. **Theodore, Warkentin**, 2004, Pseudo-Heparin-Induced Thrombocytopenia. Greinacher Andreas Warkentin Theodore. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*.
24. **Lawrence, Leung**, 2012, Clinical features, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in adults. *UpToDate*.
25. **James, George**, 2012, Drug-induced thrombocytopenia. *UpToDate*.
26. **Pessegueiro Pedro, Pires Carlos**, 2005, Síndrome hemolítico/Púrpura trombocitopénica trombótica. *Medicina Interna*. Abril/Junho. Vol. 2, pp. 102-116.
27. **Schur Peter, Gladman Dafna**, 2012, Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate*.
28. **Craig, Kessler**, 2012, Immune Thrombocytopenic Purpura. *Medscape*.
29. **Smith Ellison, Yazici Yusuf**, 2012, Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's disease. *UpToDate*.
30. **Silva A. S., Brazão M. I. et al**, 2010, Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias. *Medicina Interna*. Janeiro/Março, Vol. 17, pp. 49-64.
31. **Leite Emília, Mendes Ana et al**, 2003, Hipercoagulabilidade paraneoplásica - caso clínico de evolução rapidamente fatal. *Medicina Interna*. Vol. 10, pp. 203-207.
32. **Bakchoul Tamam, Greinacher A**, 2012, Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*. Vol. 3, pp. 237-251.
33. **Poncet B, Mahul P et al**, 1995, Failure of organ therapy in a patient with previous heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. Vol. 90, pp. 69-70.
34. **Cohen JI, Cooper MR et al**, 1985, Streptokinase therapy of pulmonary emboli with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. Vol. 145, pp. 1725-6.



# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

2013

35. **Warkentin TE, Elavathil LJ et al**, 1997, The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. Vol. 127, pp. 804-812.
36. **Warkentin TE, Greinacher A**, 2004, Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. Vol. 126, pp. 311S-337S.
37. **Jack, Hirsh**, 2004, Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Critical Review. *Arch Intern Med*. Vol. 164, pp. 361-369.
38. **Nand S., Wong W., Yuen B, et al**, 1997, Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematology*. Vol. 56, pp. 12-26.
39. **Reis, Abílio, Rocha, Nelson et al**, 2010, Normas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso no doente médico. Vol. 17, pp. 37-58.
40. **Nainggolan, Lisa**, 2009, Skin lesions from heparin more common than thought. *Medcape*.
41. **LaMonte, M., Brown P. et al**, 2004, Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy. *Critical Care Medicine*. Vol. 32, pp. 976-980.
42. **Hursseini N., Morgenlande J**, 2011, Multiple ischemic strokes secondary to heparin-induced thrombocytopenia. *Pearls and Oysters*. 2011, pp. e48-e50.
43. **Smythe M., Koerber J., Fitzgerald M., Mattson J**, 2008, The Financial Impact of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. Vol. 134, pp. 568-573.
44. **Warkentin T.E., Aird W. C. et al**, 2003, Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. Vol. 2003, pp. 497-519.

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina, abordagem e diagnósticos diferenciais a propósito de um Caso Clínico de trombooses venosas e arteriais recorrentes

---

2013

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pela educação e acompanhamento.

À minha irmã, pela paciência e amizade.

Ao Dr. António Marinho pela sua disponibilidade e ajuda. E por ser, um ótimo profissional como ambiciono ser!